

- procoagulant and antifibrinolytic activities in the lungs with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thromb Res* 1995; 77: 493-504.
35. T NAKAYAMA, S HASHIMOTO, E AMEMIYA et al. Elevation of plasmasoluble tumour necrosis factor receptors (TNF-R) in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1996; 104: 318-324.
 36. L ZHENG, H TESCHLER, JGUZMAN et al. Alveolar macrophage TNF-alpha release and BAL cell phenotypes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1061-1066.
 37. I STRIZ, L ZHENG, YM WANG et al. Soluble CD14 is increased in bronchoalveolar lavage of active sarcoidosis and correlates with alveolar macrophage membrane-bound CD 14. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 544-547.
 38. V De ROSE, L TRENTIN, MT CRIVELLARI et al. Release of prostaglandin E2 and leukotriene B4 by alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *Thorax* 1997; 52: 76-83.
 39. KC MEYER, RA AREND, MV KALAYOGLU et al. Tryptophan metabolism in chronic inflammatory lung disease. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 530-540.
 40. P SILVEIRA, MC PALMARES, L DELGADO. Lavagem broncoalveolar: metodologia e aplicação clínica. *Rev Port Pneumol* 1997; 3: 155-178.
 41. K SUZUKI, N TAMURA, A IWASE et al. Prognostic value of Ia+ T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 707-712.
 42. ER LEVIN. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-363.
 43. M UGUCCIONI, L PULSATELLI, B GRIGOLO et al. Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Pathol* 1995; 48: 330-334.
 44. M SOFIA, M MORMILE, S FARAONE et al. Endothelin-1 excretion in urine in active pulmonary sarcoidosis and in other interstitial lung diseases. *Sarcoidosis* 1995; 12: 118-123.
 45. GW HUNNINGHAKE, AR KALICA. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 915-918.
 46. FX McCORMAC, TE KING, BL BUCHER et al. Surfactant protein A predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 751-759.
 47. Y HONDA, Y KUROKI, E MATSUURA et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1860-1866.
 48. Y HONDA, Y KUROKI, N SHIJUBO et al. Aberrant appearance of lung surfactant protein A in sera of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and its clinical significance. *Respiration* 1995; 62: 64-69.
 49. O LESUR, AM BERNARD, RO BÉGIN. Clara cell protein (CC-16) and surfactant-associated protein A (SP-A) in asbestos-exposed workers. *Chest* 1996; 109: 467-474.
 50. A CAPELLI, M LUSUARDI, CG CERUTTI et al. Lung alkaline phosphatase as a marker of fibrosis in chronic interstitial disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 249-253.
 51. J KOBAYASHI, S KITAMURA. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 1995; 108: 311-315.
 52. Y INOUE, K NISHIMURA, M SHIODE et al. Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 230-233.
 53. J KOBAYASHI, S KITAMURA. Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1996; 109: 1276-1282.

Os corticoides não estão indicados na terapêutica da D.P.O.C. estabilizada

J. MARIANO MACHADO*

Existem diversas doenças respiratórias nas quais se verifica existir maior ou menor limitação do fluxo aéreo associado ou não a um processo inflamatório de intensidade variável. São exemplos disso a Asma

Brônquica (AB) e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

A reversibilidade daquela limitação por determinada obstrução brônquica difusa é maior e mais rápida na AB do que na DPOC face à utilização de broncodilatadores.

A presença de uma limitação crônica ao fluxo

* Chefe de Serviço e Director da Pneumologia e UCIP do Hospital de São Marcos, Braga

aéreo que progride inexorável e lentamente, durante anos, e de modo marcadamente irreversível constitui, porventura, a principal característica da DPOC.

Número significativo de doentes com DPOC é ou foi fumador de uma determinada carga tabáquica e constitui absoluta prioridade, por um lado, a prevenção pela redução da prevalência do hábito de fumar e, por outro, a cessação de fumar uma vez que esta é a única medida com verdadeiro impacto na história natural da doença.

Apesar de o processo lesional da DPOC ser, quase todo ele, irreversível na ocasião da sua apresentação clínica, existem tratamentos capazes de melhorar a qualidade de vida, a sua expectativa e a sua capacidade funcional global.

Do arsenal farmacoterapêutico actual para a DPOC os corticoides orais ou sistémicos, durante as exacerbações da doença, estão indicados com benefício frequente. Ao contrário, na DPOC estabilizada a sua prescrição é, na verdade, controversa, mas pouco ! Com efeito, testando a sua acção através da avaliação da reversibilidade da limitação do fluxo aéreo após broncodilatação máxima, 90% dos doentes em nada beneficia com a sua utilização, por os, durante duas a quatro semanas ! Num contexto DPOC e apesar da desprezibilidade de efeitos adversos, a utilização de corticoides por via inalatória não é minimamente convincente. As conclusões de ensaios com tratamentos de longo curso recentes não são, sequer marginalmente, animadoras tanto em termos sintomatológicos como no que respeita à hiperreactividade brônquica e à função respiratória ! Se, entretanto, for considerada, por pouco que seja em si mesma, a prescrição de corticoides orais para tratamentos de longo curso, bastará ponderar a gravidade dos seus efeitos adversos previsíveis para logo se optar pelo NÃO.

Mas, para além da sua ineficácia e ineficiência em termos de reversibilidade funcional, face ao peculiar processo inflamatório da DPOC, os corticoides, seja qual for a via terapêutica escolhida, nada têm de realce positivo.

Na verdade, enquanto é notável a sua acção em termos de AB, não fora ser eosinofílico o processo

inflamatório em causa, no contexto inflamatório neutrofílico da DPOC estabilizada, o seu papel é, simplesmente degradante.

Tanto a DPOC como a AB se caracterizam do ponto de vista morfológico e endoscópico pelo rubor dos clássicos sinais inflamatórios de Celsus; mas se se desvendar o que está para além disso, entrando no complexo mundo imunocitoquímico do epitélio respiratório e da mucosa e submucosa brônquica verifica-se:

Na AB um elevado número de mastócitos e EOSINÓFILOS e a desgranulação destas células ocorrendo por estimulação alérgica envolve também uma expressão aumentada de citocinas / Interleucinas 2,3,4 e factor de colónias de macrófagos/granulócitos (GM - CSF) as quais contribuem para o recrutamento e activação de eosinófilos nas vias aéreas. Aqui, os corticoides poderão actuar de modo a diminuir a expressão citocínica.

Na DPOC, a inflamação de NEUTRÓFILOS predominante, orquestrada por diversos factores quimiotáticos (Interleucina - 8 e, Leucotrieno B₄), onde se libertam proteases diversas (Mieloperoxidase, lipocalina etc) numa estrutura com capacidade antiproteásica reduzida, os corticoides parece não conseguirem controlar a situação e, bem pelo contrário, contribuem para o aumento circulatório do número de neutrófilos e, in vitro, observa-se redução da apoptose neutrofílica, prolongando a sua vida nos tecidos reduzindo a sua clearance pelos macrófagos.

Na submucosa e no parênquima alveolopulmonar dos DPOCs também se observa um infiltrado linfocítico e tem-se demonstrado a presença de moléculas de adesão a nível endotelial e das células basais do epitélio brônquico, tais como a molécula de adesão intercelular - 1(ICAM-1) e a selectina E. Neste contexto e se os corticoides actuassem, não estariam elevadas as concentrações séricas destas moléculas nestes doentes, pois que se o fizessem, actuariam como down-reguladores daquelas citocinas e moléculas de adesão, com a consequente redução na migração e activação celular. Tal não se verifica.

Também se conhece a existência de elevadas

concentrações de citocinas IL 8 e TNF no esputo induzido de doentes com DPOC e admite-se o seu envolvimento no recrutamento de neutrófilos e na supra-regulação das moléculas de adesão no endotélio.

Ainda no esputo induzido dos DPOCs podem observar-se em níveis elevados marcadores de activação eosinofílica como a proteína catiónica dos eosinófilos (ECP) e a eosinofiloperoxidase (EPO) e de activação neutrofílica como a mieloperoxidase (MPO) e a lipocalina neutrofílica humana (HNL), sugerindo um vigoroso processo inflamatório nas vias aéreas destes doentes. O número de eosinófilos dos DPOCs, ao contrário da AB, não diminui sob acção da corticoterapia; acontecendo o mesmo com a ECP e a EPO. Face à utilização de corticoides, o TNF permanece estável e a IL-8 não é inibida. Desconhece-se a acção potencial dos corticoides sobre as metaloproteases, elastase, collagenase e gelatinase B libertadas pelos macrófagos e neutrófilos cuja interacção desencadeia a digestão de todos os constituintes da matrix extracelular pulmonar.

Em suma, os corticoides nada fazem para controlar a inflamação neutrofílica predominante da DPOC estabilizada.

É, assim, imperativo a procura de alternativas terapêuticas no sentido da melhoria do controlo da inflamação da DPOC e da limitação do fluxo aéreo. Os inibidores da IL-8, os inibidores do LTB₄ serão exemplos de novos anti-inflamatórios; os inibidores de enzimas como a elastase do neutrófilo, metaloproteases diversas constituirão uma esperança como aliás se prevê para outras áreas, nomeadamente, a da mucoregulação através da utilização de permeabilizadores dos canais de K, cromakalina, etc e a da anti-oxidação com nitronas.

Dentro da problemática da classificação das doenças limitantes do fluxo aéreo merece aqui uma reflexão sobre o potencial interesse do óxido nítrico (NO) como marcador nosológico e indicador de eficácia terapêutica.

Sabe-se que o NO é fisiologicamente produzido no sistema respiratório por diversas células nomeadamente eosinófilos, macrófagos e linfócitos, exercendo uma

função biológica diversificada, contribuindo para a modulação do tonus broncomotor e dos efeitos bacteriostáticos da função ciliar e, uma vez auto-inhalado, participando na adequação da ventilação perfusão. Ora, é possível medir o NO broncoalveolar, subtraindo por oclusão as vias nasais seios paranasais onde a sua concentração é fisiologicamente maior, utilizando analisadores de quimoluminescência, através do simples ar expirado. Num indivíduo saudável a sua concentração máxima ronda as 50 ppb, enquanto num asmático não tratado poderá atingir valores na ordem das 400 ppb. Estes valores descem em meia dúzia de dias para a normalidade sob corticoterapia simplesmente inalada, voltando a subir se a dose medicamentosa for insuficiente ou tiver sido suspensa.

Apesar de valores elevados de NO poderem ser observados noutras doenças tais como bronquiectasias e infecções virais, a circunstância de se encontrarem concentrações normais ou mesmo subnormais na DPOC e fibrose quística tem, na verdade, interesse acrescido no contexto desta matéria.

É óbvio devermos procurar diagnosticar as doenças através de meios não invasivos sabendo que eles reflectem o que se passa no íntimo dos processos mórbidos. Assim, é de prever o enorme interesse e possibilidade de estudo do esputo induzido, transferindo para a prática clínica quotidiana a contagem celular (eosinófilos, neutrófilos, etc), o doseamento do factor de necrose tumoral alfa, de IL-8, de glutatião, da ECP e EPO, da MPO e HNL, esta com valor acrescido na marcação da DPOC.

Concluindo, poder-se-á afirmar que, com a prática actual, 90% dos doentes com DPOC estabilizada não beneficiam com a utilização dos corticoides sistémicos ou/e inalados, que o eventual benefício deve ser baseado em critérios objectivos como o de Carmichael (ATS) Resistência ao corticoide = Falência na melhoria do FEV₁ até 15% ou do critério do Consensus Europeu - 10% do teórico ou/e > 200 ml após broncodilatação máxima prévia a prednisolona durante 15 dias, na dose de 1,5 mg/kg.

O desenvolvimento de métodos não invasivos

(Espeto induzido, Concentração de gases expirados) poderá, no futuro, permitir a selecção de pacientes respondedores à corticoterapia.

Aguardam-se resultados de estudos para avaliação da corticoterapia inalada de longo curso na DPOC estabilizada (EUROSCOPE).

Ventilação não-invasiva na DPOC estável-Quando?

JC WINCK

Serviço de Pneumologia, Hospital de S. João

Alguns anos após se ter estabelecido o papel da Oxigenoterapia de longo termo em doentes com DPOC e Insuficiência respiratória crónica, em 1984 Braun e Marino (1), comprovaram a eficácia da Ventilação por Pressão Negativa (VPN) em doentes estáveis com DPOC e hipercápnia. De facto, estes autores, demonstraram melhoria clínica e funcional após 2 anos de VPN, associada a redução dos dias de internamento dos doentes.

Desde então, vários estudos (2,3), em populações semelhantes [DPOC hipercápnicos] revelaram eficácia clínica e funcional da VPN a curto prazo. Contudo, os trabalhos controlados que se seguiram (4-6), embora em doentes com menores níveis de PaCO_2 , não confirmaram aqueles resultados positivos. Por outro lado, os efeitos secundários, associados a perda de independência, não permitiram o uso de VPN durante tempo considerado necessário para repouso dos músculos respiratórios e correcção da hipoventilação nocturna. Mais recentemente (7), num estudo randomizado em regime de internamento, que incluiu doentes com hipercápnia significativa, Gigliotti demonstrou melhoria significativa da força dos músculos respiratórios e dos gases do sangue após 4 semanas de tratamento.

Com a introdução da Ventilação por pressão positiva via nasal (N-IPPV) em fins dos anos 80, a constatação das suas vantagens (conforto, portatibilidade, preço), levou a uso com êxito em doentes com Insuficiência respiratória crónica (IRC) e doenças restritivas. Este sucesso, estimulou a sua aplicação no grupo mais amplo de doentes com DPOC (8-10).

Apesar dos estudos iniciais com ventiladores volumétricos evidenciarem melhoria gasimétrica e da tolerância ao exercício nestes doentes (8-10), os recentes trabalhos randomizados utilizando o BiPAP não têm sido unânimes nos seus resultados (11-13). Enquanto Strumpf (11) em doentes com hipercápnia ligeira e sem alterações significativas da saturação nocturna, não encontrou melhoria significativa dos sintomas ou dos gases do sangue diurnos, Meecham-Jones (12) demonstrou num grupo de doentes mais hipercápnicos, melhoria significativa da gasimetria, da hipoventilação nocturna e da qualidade de vida, com BiPAP associado a Oxigénio. Estes dados, não foram porém confirmados num outro estudo semelhante (embora de menor duração) em doentes menos graves, e em que se usaram níveis mais baixos de IPAP (13). Apesar das diferenças entre estes estudos, seguramente devidos à variação da gravidade dos doentes e níveis de suporte ventilatório, os recentes trabalhos retrospectivos de Leger (14) e Simonds (15), incluindo um número significativo de doentes, demonstram a tolerância e eficácia da N-IPPV a longo prazo. Assim, nestes trabalhos, os autores relatam uma sobrevida aos 5 anos entre 40-50%, em tudo semelhante aos estudos controlados da Oxigenoterapia de longo termo (16,17). Apesar de não ser possível estabelecer comparações correctas entre estes estudos (pois não se sabe se os tratamentos foram instituídos na mesma fase da história natural da doença, e não se entrou em linha de conta com o tabaco), o grau de obstrução parece ser maior nos estudos com N-IPPV o mesmo acontecendo